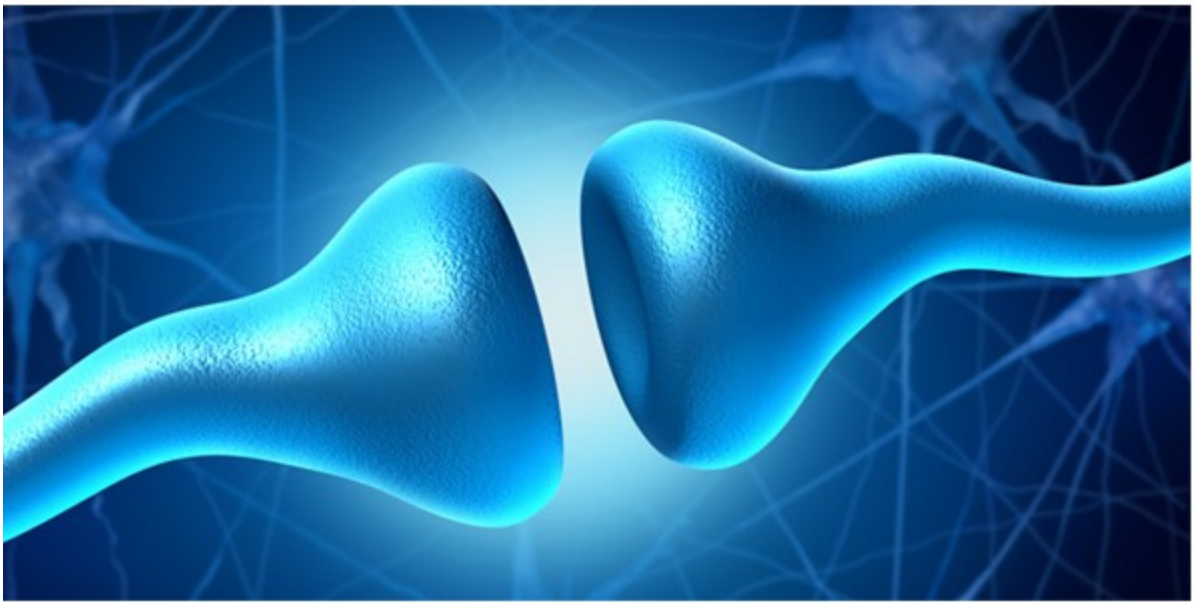
dOL Dor on line

ISSN 2446-6670

Edição de Novembro de 2015
Ano 16 - Número 184



Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. − v. 2, n. 10 (Novembro/Dezembro 2015) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 184

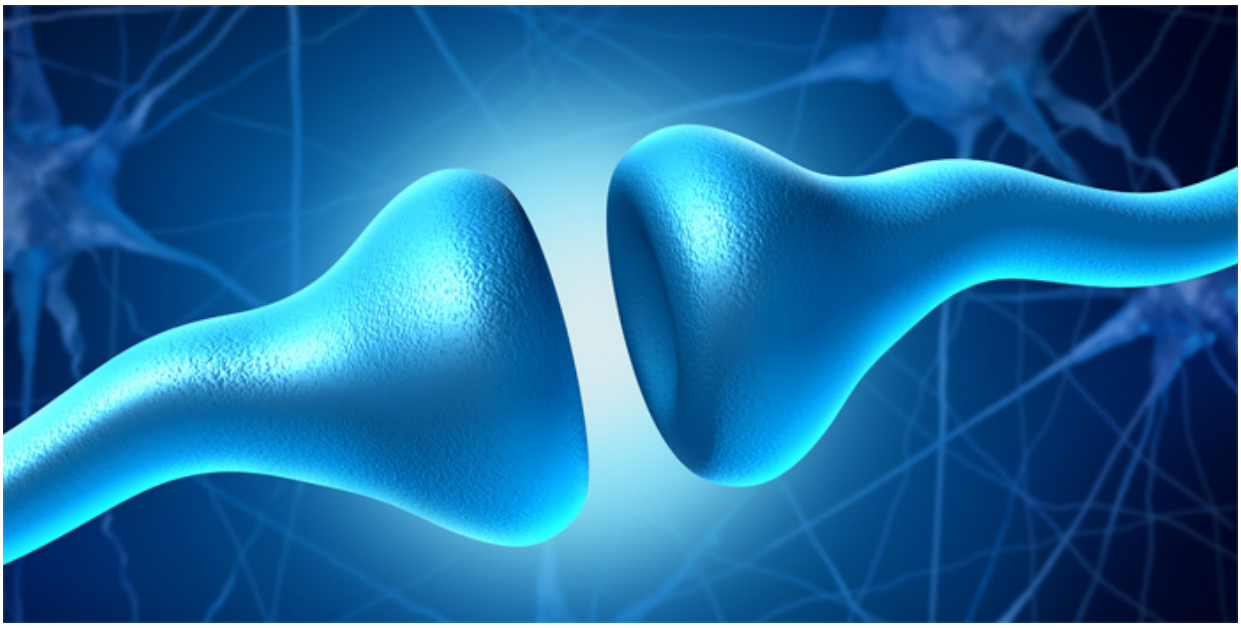
Chamada da Edição

Caros leitores, a edição de novembro de 2015 do Boletim Dor On Line traz a vocês um editorial sobre receptores de adenosina, seu papel na dor e seu tratamento. Na seção de Divulgação Científica, temos alertas tratando da prevalência da disfunção temporomandibular em jovens brasileiros, a eficácia de TENS em idosos, evidências genéticas da dor neuropática na dor crônica generalizada, diferenças sexuais e enxaqueca em crianças e analgesia intratecal. Na seção de Ciência e Tecnologia, temos alertas tratando da função da dopamina na fibromialgia e dos receptores opioides na artrite, obtidos por PET, a relação dos microRNAs e a cronificação da dor, administração guiada por imagem de agonistas TRPV1 no gânglio e o desenvolvimento de um novo método experimental para a evolução da artrite em camundongos. Boa Leitura!

EDITORIAL

Adenosina e seus receptores: alvos para o desenvolvimento de analgésicos

Andreza Urba de Quadros *



A adenosina é um metabólito do ATP (adenosina trifosfato), de meia vida bastante curta (cerca de 1,5 segundos) e presente em todo o organismo. Pode ser detectada em situações em que o ATP é utilizado, mas não degradado, como durante uma isquemia ou inflamação intensa (ex. sepse). Além disso, tecidos inflamados podem liberar nucleotídeos de adenina, que são convertidos em adenosina pelas ecto-nucleotidases CD39 e CD73 em células como plaquetas, mastócitos, endotélio e neurônios. A adenosina é um metabólito intermediário em diversas vias bioquímicas,

participando do controle de algumas funções homeostáticas, como a coronariana, a respiratória, a renal, a plaquetária, o tônus vascular sistêmico e a lipólise.

O papel da adenosina na dor foi observado pela primeira vez na década de 70 do século XX e ampliado na década de 80, com estudos utilizando administração sistêmica e espinal de agonistas dos receptores de adenosina. Na década de 90, esses receptores foram identificados em nervos periféricos, e seu papel em modelos experimentais de dor neuropática começou a ser estudados. Encorajados pelos resultados pré-clínicos, os pesquisadores levaram a investigação dos efeitos analgésicos da adenosina para o leito, aplicando-a em testes clínicos para dores perioperatórias. Os resultados, no entanto, não foram os esperados... E infelizmente, 25 anos depois, ainda não temos uma palavra final sobre a ação da adenosina no sistema nociceptivo. Neste editorial, trazemos alguns dos dados já descritos a esse respeito.

Receptores de adenosina

A adenosina exerce seus efeitos por meio dos receptores metabotrópicos A1, A2a, A2b e A3. A estimulação dos receptores A1 causa inibição de células nervosas, além de estar diretamente relacionada aos efeitos da adenosina no coração, vasoconstrição e regulação da função renal. Já os receptores A2a são sensores de uma inflamação tecidual excessiva, e conhecidos pelo seu importante efeito anti-inflamatório e de resolução da inflamação. Nesse contexto, reduzem reações flogísticas, a síntese de citocinas pró-inflamatórias e a adesão de neutrófilos. Também causam aumento da comunicação neuronal, vasodilatação coronariana e ação anti-plaquetária, além de ter efeito anti-psicótico. Os receptores A2b são bastante similares a A2a, e os menos caracterizados até o momento. São encontrados

em mastócitos e têm sido relevantes no tratamento da asma. Os receptores A3 são os mais difíceis de definir, pois apresentam uma imensa variedade de efeitos, mas completamente opostos dependendo da literatura.

Fármacos com alvo nos receptores de adenosina têm sido desenvolvidos nos últimos anos para condições diversas, como injúria de isquemia/reperfusão, hipertensão pulmonar refratária primária, doença de Parkinson, epilepsia, asma, doenças inflamatórias intestinais e outras.

Mas qual seria o papel de cada receptor na dor? E o que temos de fármacos desenvolvidos até agora nesse sentido?

Receptores A1 (A1R): antinociceptivos

A sinalização dos receptores A1 envolve a inibição de AMP/PKA e interações com canais de Ca+2 e K+ via Gαi, além de interações da via PLC/IP3/DAG com Gα ou subunidades βγ, sendo regulado por β-arrestina. Estão expressos em terminações nervosas sensoriais em camadas superficiais do corno dorsal da medula espinal, além de estruturas supra-espinais e de células microgliais.

Desde a década de 70, vários estudos vêm demonstrando a eficácia de AGONISTAS de A1R em modelos experimentais de dor pós-incisional, inflamatória (formalina, carragenina) e neuropática (SNL, CCI, diabética). Esses resultados encorajaram a realização de testes clínicos com a administração intravenosa e intratecal de adenosina em período perioperatório. Infelizmente, esses testes revelaram a ineficácia analgésica da adenosina na dor pós-cirúrgica ginecológica ou dental. Entretanto, um relato mais recente mostra que a administração intratecal de adenosina em pacientes com síndrome da dor crônica regional reduz tanto

a alodinia como a hiperalgesia, embora pareça não afetar a dor espontânea.

Mas independente dos resultados, o desenvolvimento de agonistas sistêmicos de A1R é um desafio, limitado a seus efeitos adversos nos sistemas cardiovascular, respiratório e no sistema nervoso central. Por exemplo, o CPA (agonista de A1R), embora reduza significativamente a dor diversos modelos experimentais, também causa queda da pressão arterial. Buscando resolver esse impasse, agonistas parciais do receptor 1 têm sido desenvolvidos, por meio de planejamento racional, buscando maior seletividade para uma ação em particular devido a diferença de densidade do receptor em diferentes tecidos e de sua sinalização aos sistemas efetores. Nesse sentido, dois agonistas parciais, o MCPA e o 2'dCPA, vêm demonstrando atividade de agonista total com relação a analgesia durante a dor neuropática. Outra opção ainda é o desenvolvimento de agonistas alostéricos, que permitam o aumento da ligação e efeito do agonista endógeno em tecidos específicos. O TRR469 é um potente modulador alostérico de A1R, capaz de aumentar a potência da adenosina em até 33 vezes e de reduzir a dor em modelos experimentais de dor aguda e neuropática.

Receptores A2a: papel ambíguo

A sinalização desse tipo de receptor envolve a geração de AMPc mediada por Gs, com ativação de PKA e outros eventos *downstream* como a ativação de CREB e ERK1/2. O receptor também é internalizado por β-arrestina.

O receptor A2a é expresso perifericamente em células imunes/inflamatórias, mediando principalmente ações anti-inflamatórias e de resolução da inflamação. É expresso também em algumas regiões cerebrais, em terminais pré- e

pós-sinápticos dos neurônios e nas células da glia. Estão envolvidos com efeitos neuroprotetores em doenças degenerativas.

Seu papel na dor ainda é ambíguo. Durante os anos 90, acreditava-se que o receptor A2a era pró-nociceptivo, mas apesar de estudos consistentes nesse sentido, há também relatos concretos de ações antinociceptivas.

A idéia de que o receptor A2a é pró-nociceptivo foi apoiada incialmente pelo efeito do ANTAGONISTA SCH58261 como antinociceptivo em diversos modelos experimentais de dor, tanto quando administrado sistemicamente, como pela via intratecal. Além disso, a deleção de A2a resulta em menor resposta a estímulos dolorosos inflamatórios ou neuropáticos, além de menor expressão de marcadores de ativação neuronal.

Estudos mais recentes, no entanto, demonstram a expressão de A2a na lâmina II do corno dorsal da medula espinal, tendo papel crucial no controle de correntes dos canais glutamatérgicos NMDA. Dois estudos relatam a eficácia antinociceptiva de AGONISTAS de A2a, ATL13 e CGS21680 por até 4 semanas em modelos de neuropatia periférica. Além de reduzir a dor, o tratamento também resultou em aumento da liberação de IL-10, redução da expressão de marcadores de ativação glial e da liberação de TNFα por estas células, bem como redução da ativação de PKA e PKC.

Receptores A2b: ambíguo

A ativação desses receptores leva ao aumento de AMPc, ativação de PKA e eventos *downstream* via Gαs, e ativação da via PLC/IP3/DAG e eventos subsequentes via Gαq, além de

alterações na transcrição gênica. A internalização de A2b é mediada por β-arrestina.

Na periferia, são expressos em células imunes/inflamatórias e, ao contrário de A2a, sua ativação resulta na potencialização de respostas inflamatórias. No sistema nervoso central e medula espinal, a expressão de A2a é baixa, mas significativa em astrócitos. A adenosina tem uma afinidade menor por esse tipo de receptores em relação aos outros três, o que torna A2b mais importante em situações onde a adenosina está particularmente elevada, como hipóxia, isquemia e inflamação.

Há um número limitado de publicações a respeito do efeito da modulação de A2b na dor, o que reflete também o fato de este ser o receptor mais recentemente identificado. O primeiro relato mostra que um ANTAGONISTA de A2b promove antinocicepção quando administrado em animais submetidos a modelos experimentais de dor aguda. Em seguida, pode-se observar o efeito do ANTAGONISTA PSB115 em reduzir a dor e o edema causados pela formalina. Ao que parece, A2b tem um papel periférico pró-nociceptivo e pró-inflamatório. Mas em modelos de dor neuropática, o oposto acontece. O tratamento com um AGONISTA de A2b, BAY606583 produz reversão de longa duração na alodinia causada pelo modelo de CCI.

Receptores A3: antinociceptivo

Sua sinalização envolve a inibição de AMP e PKA via Gαi, interações com a via PLC/IP3/DAG, sinalização via Gαi e Gαq e interações com a via PI3K/MEK/ERK via subunidades βγ. O receptor também é internalizado por β-arrestina.

É expresso em diversos órgãos periféricos, e em baixos níveis no sistema nervoso central e células da glia.

Os receptores A3 parecem ter um efeito antinociceptivo a nível medular, uma vez que a administração intratecal de um AGONISTA de A3, IB-MECA, resulta em redução da dor. Vários estudos recentes têm mostrado evidências convincentes disso, provando a eficácia de AGONISTAS seletivos de A3 em modelos experimentais de dor aguda e crônica. Experimentalmente, IB-MECA, por exemplo, é tão eficaz quanto a morfina, a gabapentina e a amitriptilina no tratamento da dor neuropática, inclusive a causada por quimioterápico. Outro composto relevante também é o MRS5698, também eficaz no tratamento da dor neuropática, mas não em dores agudas. Os receptores A3 parecem também estar envolvidos em vias descendentes inibitórias da dor (serotoninérgicas e noradrenérgicas), além de modular correntes gabaérgicas em interneurônios.

Dentre os mecanismos responsáveis pelos efeitos antinociceptivo da ativação de A3, está a inibição de NFkB, MAPKs e a consequente redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e aumento de anti-inflamatórias.

Além dos efeitos citados, a adenosina está envolvida ainda na analgesia promovida por procedimentos não farmacológicos, como a acupuntura, o exercício físico e a estimulação elétrica transcutânea.

O foco principal para o desenvolvimento de novas drogas tendo como alvo os receptores de adenosina, até o momento, tem sido em A1R, devido ao seu perfil antinociceptivo em vários modelos de dor e sua completa caracterização. Embora sistemicamente os agonistas de A1R possam ser limitados por efeitos adversos (cardiovasculares e motores), o aumento da seletividade ao receptor, o desenvolvimento de

agonistas parciais ou ainda de moduladores alostéricos, têm provado ser uma excelente saída, garantindo a eficácia.

Agonistas de A2a apresentam alguns efeitos pró-nociceptivos periféricos, mas também atuam sobre as células do sistema imune, suprimindo a inflamação e a sinalização glial, podendo ser também úteis no tratamento da dor inflamatória e neuropática, embora ainda tenham papel ambíguo e precisem de mais estudos para se definir um perfil. O mesmo vale para os agonistas de A2b, que exibem efeitos pró-inflamatórios periféricos, mas também antinociceptivos na medula, semelhante aos agonistas de A2a.

Embora a clonagem dos receptores de adenosina não seja recente, pouco se avançou nos últimos anos no sentido de definir os perfis farmacológicos desses receptores. São necessários testes pré-clínicos mais rigorosos para um consenso. Apesar disso, é um campo aberto a muito estudo, inclusive clínico, uma vez que a adenosina já é utilizada em algumas situações, mas não na dor.

Nossa busca por melhores tratamentos para a dor continua...

Principais referencias bibliográficas:

- Sawynok J. Adenosine receptor targets for pain. Neuroscience. 2015 Oct 21. pii: S0306-4522(15)00950-1. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.10.031.
- Suvarna B. Adenosine receptors as targets for therapeutic intervention. Kathmandu Univ Med J (KUMJ). 2013 Jan-Mar;11(41):96-101.

* Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP e, atualmente, desenvolve suas atividades na Universidade de Notthingham

1. Dor orofacial e estalo ao mastigar, sinais de uma articulação esquecida.

Caracterização epidemiológica e fatores associados de DTM em uma população brasileira de jovens-adolescentes.

Disfunções das articulações temporomandibulares (DTM) representam desordens que abrangem os músculos mastigadores, a articulação temporomandibular e suas estruturas associadas. O aumento da incidência das dores orofaciais relacionadas à DTM e suas repercussões na qualidade de vida de indivíduos tem merecido destaque nas investigações em saúde pública. Sabe-se que tais condições associam-se a uma etiologia multifatorial, com componentes fisiopatológicos, sociais, culturais e psicológicos. Apesar da população em idade adulta ser a mais afetada, a prevalência da DTM entre adolescentes vem aumentando

consideravelmente. Neste sentido, diferentes estudos tem procurado caracterizar a ocorrência da DTM nesta população mais jovem.

Um estudo avaliou uma população brasileira de adolescentes em idade escolar, cursando o ensino público (1.307 alunos com 12 a 14 anos de idade). A ocorrência de DTM foi avaliada de acordo com os Critérios Diagnósticos de Pesquisa para DTM (RDC / TMD) Eixo I, além de algumas perguntas de um questionário em relação ao histórico (Eixo II). Os fatores associados, ou seja, dificuldade de concentração / atenção, raiva, tristeza, ansiedade, queixas de dor de cabeça, parafunções orais, diurno apertamento da mandíbula, ranger de dentes durante a noite, e o fato de possuir pais que não vivem juntos, foram avaliadas com base nas respostas recebidas pelos adolescentes e seus pais.

No estudo, 56,8% eram meninas, 30,4% dos adolescentes se apresentaram com sintomas de DTM, dos quais 330 (25,2%) tinham diagnóstico de DTM dolorosa. A maioria delas tinha DTM dolorosa de origem muscular (13,1%) e compreendiam casos crônicos (14,9%). As meninas apresentaram maior frequência de DTM geral, DTM dolorosa, DTM dolorosa combinada e DTM dolorosa crônica diagnosticada. Ainda, o estudo apontou queixas de dor de cabeça, parafunções orais, ranger de dentes durante a noite, apertamento diurno mandíbula, e pais não vivendo mais juntos como fatores significativamente associados ao diagnóstico de DTM (global).

Frente a estes dados pondera-se sobre a necessidade de programas educativos e preventivos sobre DTM e Dor Orofacial em escolas de ensino básico e médio, com o objetivo de diminuir o número de casos de DTM nesta faixa etária, prevenindo ainda a cronificação da DTM que os acompanha a idade adulta.

Cássia Regina da Silva

Referência:

Franco-Micheloni AL, Fernandes G, de Godoi Gonçalves DA, Camparis CM. Temporomandibular Disorders in a Young Adolescent Brazilian Population: Epidemiologic Characterization and Associated Factors. J Oral Facial Pain Headache. 2015, 29(3):242-9.

(Alerta submetido em 03/11/2015 e aceito em 03/11/2015)

2. TENS de alta e baixa frequência não reduzem dor experimental em idosos.

Eficácia da estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) em idosos é controversa.

A Estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) é um tratamento não farmacológico utilizado para alívio da dor, tendo sua ação baseada na teoria das comportas e na ativação do sistema de opioides endógenos. Dois tipos de TENS são mais utilizados clinicamente, o de baixa frequência e alta intensidade (0,10 Hz) e o de alta frequência e baixa intensidade (10Hz) e apesar da TENS ser aplicada clinicamente em larga escala, sua eficácia ainda é questionada, pois estudos sobre TENS possuem resultados divergentes, tendo uma divergência maior ainda quando comparada a eficácia entre os tipos de TENS. Contudo, um recente trabalho oferece uma possível explicação para essa diversidade de resultados.

Tendo conhecimento de que a maioria dos trabalhos realizados sobre TENS foi com indivíduos jovens, um estudo realizado no Canadá, buscou determinar se essa ferramenta é eficaz como uma opção de tratamento para idosos, e

também comparar a eficácia da TENS de alta e baixa frequência nesta mesma população.

O trabalho demonstrou que em jovens, após aplicação de TENS de alta e baixa frequência houve uma redução na intensidade da dor térmica experimental e tinha-se uma diferença significativa na diminuição gerada pelo TENS e o placebo. Contudo, na população mais velha, os resultados demonstraram que os dois tipos de TENS não reduziram a dor experimental de forma significativa e também não havia diferença entre os resultados da TENS e do placebo.

Já com relação à analgesia, na população jovem todos os tipos de TENS, inclusive o placebo, aumentaram a analgesia, contudo, na população de idosos somente o TENS de baixa frequência apresentou um aumento significativo da analgesia.

Dessa forma, segundo este estudo, idosos não respondem tão bem a TENS como os jovens, mesmo assim, esse tratamento para a polução idosa ainda pode trazer resultados eficazes, como no caso do TENS de baixa frequência, quando considerada a analgesia como desfecho. Havendo portanto, um contraste entre os resultados apresentados no estudo e o título do trabalho, o qual induz a um pensamento de que o TENS não é eficaz nessa população. Apesar disso, a discrepância observada entre os resultados das duas populações estudadas nesse trabalho, oferece uma possível explicação para os resultados contraditórios observados na literatura sobre a eficácia do TENS.

Adriele Alves Santos

Referência:

Vézina KB, Corriveau H, Martel M, Harvey MP, Léonard G. High- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation does not reduce experimental pain in elderly individuals. Pain. 2015, 156(10): 2093-99.

(Alerta submetido em 03/11/2015 e aceito em 03/11/2015)

3. Dor neuropática como parte da dor crônica generalizada: influências de fatores genéticos e ambientais.

Fumar e IMC alto podem constituir determinantes de risco para dor crônica generalizada e dor neuropática.

A dor crônica generalizada constitui uma condição ainda pouco compreendida, caracterizada por dores músculo-esqueléticas com prevalência maior que 3 meses em pelo menos 2 quadrantes contralaterais. Enquanto isso, a dor neuropática é resultante de desregulações neuronais em que um nociceptor começa a propagar sinais nociceptivos,

sem nenhum estimulo, resultando em uma sensação dolorosa.

Objetivando descobrir a influência de fatores ambientais e fatores genéticos que ocasionam a dor neuropática na dor crônica generalizada, pesquisadores buscaram indivíduos de um banco de dados de gêmeos britânicos e com questionários estimaram a prevalência da dor crônica generalizada e da dor neuropática nesta mostra, além de seus principais determinantes de risco.

Observou-se que idade avançada, IMC alto e fumar constituem determinantes de risco para ambas as doenças. Não obstante, a correlação genética e ambiental entre a dor crônica generalizada e a dor neuropática foi significativa, indicando determinada proximidade entre as duas condições. Destaca-se que este estudo foi o primeiro a mostrar a influência de fatores genéticos da dor neuropática em gêmeos (37%), logo, estudos que busquem estes genes específicos que condicionam as doenças citadas previamente podem revolucionar o tratamento e ocasionar um diagnóstico precoce.

Leonardo Gomes Oliveira da Silva

Referência:

Momi SK, Fabiane S M, Lachance G, Livshits G, Williams FMK. Neuropathic pain as part of chronic widespread pain: environmental and genetic influences. Pain. 2015, 156(10): 2100-2106.

(Alerta submetido em 03/11/2015 e aceito em 03/11/2015)

4. O cérebro, a enxaqueca e o desenvolvimento de meninos e meninas.

Estudo avalia diferenças de gêneros na prevalência da doença durante o crescimento.

Este estudo avaliou através de estudos de imagem por ressonância magnética 28 crianças com enxaqueca (14 fêmeas e 14 machos) e 28 controles saudáveis. O objetivo foi determinar as diferenças na estrutura e função cerebral de gênero e avaliar estas diferenças ao longo do desenvolvimento infantil, dos 10 aos 16 anos. Sabe-se que a prevalência de enxaqueca é maior em mulheres adultas, além da duração e intensidade da dor de cada episódio. As meninas tinham mais matéria cinzenta no córtex somatossensorial primário (S1), área motora suplementar, precuneus, gânglios basais, e amígdala em comparação com os meninos, assim como maior conectividade funcional em repouso do precuneus com o tálamo, a amígdala, e os gânglios basais. Foi identificada também uma maior conectividade funcional em repouso da amígdala para o tálamo, giro cingulado anterior, e área motora suplementar. Meninas mais velhas com enxaqueca (14-16 anos) tinham mais matéria cinzenta no S1, amígdala e caudado em comparação com os homens mais velhos com enxaqueca e controles saudáveis. Estas diferenças entre gênero e de

desenvolvimento pediátrico relacionado à enxaqueca são relatadas pela primeira vez neste trabalho.

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Referência: Faria V, Erpelding N, Lebel A, Johnson A, Wolff R, Fair D, Burstein R, Becerra L, Borsook D. The migraine brain in transition: girls vs boys. Pain. 2015, 156(11):2212-21.

(Alerta submetido em 17/11/2015 e aceito em 17/11/2015)

5. Analgesia intratecal na dor crônica refratária.

Um método de alívio da dor.

A dor crônica refratária é quando o tratamento convencional não é bem sucedido e por isso causa grandes impactos na vida do paciente e da família. Uma das estratégias que pode ser usada para o seu controle é a analgesia intratecal (IT). A terapia de infusão intratecal oferta uma gama de drogas que atuam no sistema nervoso central, porém apenas a morfina, zicotide e baclofen são aprovados para uso, diferente do que acontece na prática clínica.

Smyth et al., (2015) fez uma revisão sistemática para examinar a farmacologia e eficácia clínica das medicações IT usadas na prática clínica incluindo os agentes aprovados, não aprovados e em desenvolvimento.

Além das drogas aprovadas e utilizadas na prática clínica estão os anestésicos locais como bupivocaina, ropivacaina, lidocaína; agonistas adrenérgicos alfa-2 como clonidina; antagonistas N-metil-D-aspartato como a quetamina, antagonistas dos canais de cálcio gabapentina; somatostatina como octreotide; agonistas GABA como baclofen, midazolam; agonistas de adenosina; inibidores da acetilcolinesterase como neostigmina; corticoiteroides.

Há registros de drogas em desenvolvimento como a AYX1 que previne o mecanismo de hipersensibilidade em modelo animal de dor peri-operatória. A resiniferatoxina, análoga

ultrapotente da capsaicina, também é considerada como uma terapêutica promissora para a analgesia.

Embora a terapia de infusão intratecal seja usada há muito tempo, existe escassez de estudos que comparem o uso da terapêutica convencional com novas estratégias. É de suma importância que além de uma equipe capacitada para o manejo da dor crônica refratária, como sugere as Declarações de Consenso, com a inclusão de neurologista, enfermeiro, farmacêutico, psicólogo, psiquiátra, o paciente e membros da família; haja também um grupo de especialistas internacional com a responsabilidade de desenvolver nesta área uma agenda de pesquisa metodológica e orientada ao paciente.

Amanda de Araújo Fonseca

Referência:

Smyth et al.;Intrathecal Analgesia for Chronic Refractory Pain: Current and Future Prospects.Springer International Publishing Switzerland.2015; 75(17): 1957-1980.

(Alerta submetido em 03/11/2015 e aceito em 17/11/2015)

6. Função da dopamina diferencial na fibromialgia.

Fibromialgia e dopamina: uma percepção emocional.

A dor crônica em enfermidades como a fibromialgia (FM) possui causa provável em disfunções no processamento da nocicepção. A dor crônica pode afetar negativamente a vida cotidiana, por isso, relatos de depressão, ansiedade e problemas cognitivos são muitas vezes associados a indivíduos com dor crônica, além disto, os analgésicos prescritos para estes casos não costumam tratar as comorbidades acima associadas.

Estudos de imagem recentes, em humanos, implicam um papel regulador da dopamina (DA) na nocicepção induzida experimentalmente, soma-se a isto, o fato de alterações na função da DA terem sido documentadas em patologias com dor crônica, incluindo a FM, e em adição a estes dados sabe-se que a DA é essencial para a função cognitiva, o que apoia a ideia de que o processamento cognitivo cortical pode ser alterado na FM, e assim, afim de elucidar o papel dopaminérgico nas experiências de dor e no potencial comprometimento cognitivo, realizou-se este estudo piloto que teve por objetivo primário analisar se a sinalização dopaminérgica é diferente em indivíduos com dor crônica

(com FM) por meio de tomografia por emissão de pósitrons (PET).

A amostra de indivíduos neste estudo é composta por 12 mulheres com FM e 12 mulheres controle. Elas realizaram o PET com marcador para receptores dopaminérgicos (D2/D3) duas vezes em dias separados e durante dois testes cognitivos, um sendo a linha de base (controle, uma tarefa de atenção/BL) e outro sendo uma tarefa de memória de trabalho (WM). Questionários de dor (auto-relatada) foram aplicados antes do início de cada varredura com o PET; testes cognitivos adicionais foram aplicados antes da BL e também foi realizado um teste de sensibilidade à pressão que indicava a sensibilidade e a tolerância à dor mecânica nos participantes do estudo. Antes da aplicação do marcador de D2/D3 os pesquisadores garantiram que os participantes foram capazes de entender, ler e executar a tarefa sem movimentos da cabeça significativos. Para a análise do PET é necessário um tecido de referência que possui um número reduzido ou insignificante de receptores alvos do marcador para o estudo o tecido escolhido foi a matéria cinzenta do cerebelo.

Em relação aos resultados dos parâmetros de dor utilizados no estudo, os indivíduos com FM relataram dor mais elevada em relação ao grupo controle, e a sensibilidade e a tolerância à dor foi menor que o controle. Quanto aos testes cognitivos, durante a varredura, a BL revelou várias regiões corticais em que participantes com FM foram significativamente menores que o grupo controle. A WM não induziu diferenças detectáveis na transmissão da DA medida pelo PET. Isto demonstra que os indivíduos com FM possuem receptores dopaminérgicos em menor quantidade em relação aos controles saudáveis. O estudo ainda revelou que indivíduos com FM apresentam em menor número D2/D3 no córtex cingulado anterior (ACC). Esta área é envolvida no

processamento e regulação dos componentes emocionais e afetivos da dor, isto tem implicações para doenças que apresentam dor crônica como a FM e relação com comorbidades de desregulação afetiva nesses casos.

Os resultados do PET demonstraram que nos controles a sensibilidade e a tolerância a dor foram associadas a regiões cuja a função está ligada principalmente a nocicepção, como o tálamo, ínsula, giro pré-central, enquanto que em pessoas com FM a sensibilidade e tolerância a dor foram associadas a regiões mais envolvidas na regulação emocional e estresse, como o giro-hipocampal e hipocampo, essas evidências sugerem que a função diferenciada da DA em pacientes com FM pode contribuir para a percepção da dor crônica. Apesar dos resultados encontrados, esta é uma análise preliminar e a fim de fundamentar tais resultados seria necessário um estudo com uma coorte maior.

Thatiane Sandielen Lima Soares

Referência:

Albrecht DS, MacKie PJ, Kareken DA, Hutchins GD, Chumin EJ, Christian BT, Yoder KK. Differential dopamine function in fibromyalgia. Brain Imaging Behav. 2015 Oct 24 [Epub ahead of print].

(Alerta submetido em 03/11/2015 e aceito em 11/11/2015)

7. Teste de incapacitação dinâmico.

Uma importante ferramenta complementar no estudo da dor e incapacitação articulares.

A artrite é uma doença inflamatória articular de causas e apresentações diversas, mas com sintomas comuns de edema, rigidez e dor articulares. A dor é o principal sintoma da doença, e o que mais leva os pacientes a buscar ajuda médica. Juntamente com fatores físicos, como a degradação da cartilagem, e psicológicos, a dor crônica articular leva a incapacitação; ou seja, a importantes limitações na movimentação do membro afetado e consequente redução da qualidade de vida dos pacientes.

Os tratamentos disponíveis até o momento baseiam-se no uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) – como a indometacina, diclofenaco e cetoprofeno; anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) – como a dexametasona ou prednisolona; drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs) – como o metotrexato e a leflunomida; opióides como a morfina em situações mais graves; ou ainda imunobiológicos, como o anticorpo anti TNFα infliximab. Embora sejam efetivos, existem pacientes refratários a estes tratamentos; e mesmo naqueles que respondem bem, estes fármacos podem ser um problema se usados em longo prazo, como normalmente exige o quadro da doença. Nesse

sentido, é muito importante que a busca por novas drogas para o tratamento da dor e inflamação articular continue, bem como a investigação de novos alvos terapêuticos.

Infelizmente, nos últimos 20 anos, tivemos poucos avanços no desenvolvimento de novos analgésicos, principalmente devido a testes pré-clínicos pouco rigorosos. De fato, o estudo da dor articular é um desafio e exige um excelente treinamento do experimentador.

Buscando ajudar nesse sentido, nosso laboratório publicou recentemente um trabalho com a padronização de um novo teste comportamental animal, que pode ser bastante útil na avaliação de ambos, dor e incapacitação articulares.

O teste de incapacitação dinâmico (TID) consiste em uma caixa acrílica, com um tapete eletrônico, que mede a distribuição de peso corporal aplicado por cada pata do animal (ratos ou camundongos) durante 5 minutos de livre movimentação. Essas informações são transmitidas a um software e analisadas posteriormente. Tem como principais vantagens, a ausência do viés do experimentador, já que a captação dos dados é feita pelo computador; a ausência de um tempo de habituação do animal ao equipamento, como é necessário ao teste de von Frey; pelo contrário, quando mais movimentos exploratórios, melhor a captação dos dados. Também, uma vez que exige pouca manipulação do animal por parte do experimentador, reduz a possibilidade de analgesia induzida por estresse. Mas apresenta também algumas desvantagens. Já que analisa a distribuição desigual de peso entre as patas do animal, é necessário que o modelo experimental aplicado seja monoarticular. Além disso, a análise dos dados leva algum tempo para ser realizada e exige um breve treinamento do experimentador.

Embora menos sensível do que o teste de von frey eletrônico, o TID é sugerido neste trabalho como uma importante ferramenta complementar no estudo da dor articular. Ele é capaz de distinguir com clareza os efeitos de doses crescentes de estímulos inflamatórios articulares, bem como é preditivo para o estudo de novas drogas, já que mostra a eficácia de drogas clinicamente padrão, como indometacina, etoricoxibe, dexametasona, metotrexato, morfina e infliximab na redução da dor e na recuperação da função articular. Além disso, o TID mostrou-se ainda eficaz no estudo de mecanismos fisiopatológicos envolvidos com a dor crônica articular, como a participação de citonas pró inflamatórias e células da glia.

Ao final desta página, você pode encontrar o artigo completo e maiores informações a respeito do TID.

Andreza Urba de Quadros

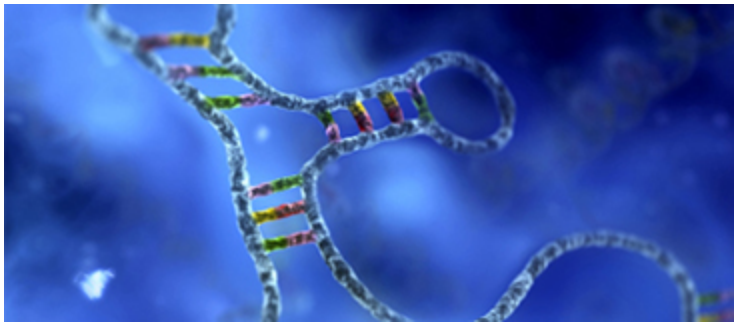
Referência:

Quadros AU, Pinto LG, Fonseca MM, Kusuda R, Cunha FQ, Cunha TM. Dynamic weight bearing is an efficient and predictable method for evaluation of arthritic nociception and its pathophysiological mechanisms in mice. Sci Rep. 2015 Oct 29;5:14648. doi: 10.1038/srep14648.

(Alerta submetido em 03/11/2015 e aceito em 03/11/2015)

8. Expressão de microRNA e seu envolvimento no desenvolvimento da dor músculo-esquelética persistente.

Fatores epigenéticos podem contribuir para a persistência da dor músculo-esquelética?



Os acidentes de trânsito representam uma preocupação muito expressiva na atualidade, e concomitante a esse fato outra problemática se firma, a falta de informações científicas que revelem os mecanismos moleculares associados com a passagem da dor músculo-esquelética aguda para a dor músculo-esquelética persistente em indivíduos que foram expostos a acidentes de trânsito.

Denomina-se microRNA (miRNA) uma pequena molécula de RNA não-codificante que atua na regulação da expressão

gênica através de sua ligação em moléculas de RNAmensageiro (mRNA). Moléculas de microRNA têm mostrado muita influencia na regulação da patogênese da dor persistente, sendo assim, pesquisadores realizaram um estudo para verificar a relação entre a expressão de microRNA de pacientes expostos a acidentes de trânsito e o desenvolvimento de dor músculo-esquelética persistente na região axial, sendo que, a hipótese do grupo era que os perfis de miRNA contidos no sangue coletado de pacientes no momento da emergência hospitalar seriam diferentes entre aqueles que posteriormente desenvolveram dor músculo-esquelética persistente na região axial e os que não desenvolveram.

Para a execução do estudo foram analisadas 51 amostras de sangue coletadas de pacientes afro-americanos na emergência hospitalar logo após o acidente de trânsito. Em paralelo a isso eram enviados questionários aos pacientes seis semanas após a coleta do sangue para verificar quais destes haviam desenvolvido dor músculo-esquelética persistente na região axial, e também foi feito o sequenciamento do conteúdo de microRNA extraído das amostras.

Os resultados encontrados com a pesquisa revelaram que alguns miRNAs circulantes podem ser usados para prever a dor severa na região axial após o acidente de trânsito e, além disso, os resultados também sugerem que estes podem estar envolvidos na patogênese da dor músculo-esquelética pós-traumática.

Embora o estudo tenha mostrado resultados conclusivos os autores expõem a necessidade da realização de novos estudos que demonstrem se esses miRNAs estão envolvidos em uma relação causal direta.

Guilherme Guimarães da Silva

Referência:

Linnstaedt SD, Walker MG, Parker JS, Yeh E, Sons RL, Zimny E, Lewandowski C, Hendry PL, Damiron K, Pearson C, Velilla MA, O'Neil BJ, Jones J, Swor R, Domeier R, Hammond S, McLean SA. MicroRNA circulating in the early aftermath of motor vehicle collision predict persistent pain development and suggest a role for microRNA in sex-specific pain differences. Mol Pain. 2015; 11(1):66.

(Alerta submetido em 03/11/2015 e aceito em 17/11/2015)

9. Tratamento seletivo periférico da dor com precisão guiada por imagem.

Injeção de agonista de TRPV1 guiada por tomografia computadorizada nos gânglios da raiz dorsal diminui a transmissão nociceptiva.

Uma das abordagens para obtenção de analgesia é o bloqueio da dor em sua origem ou durante o percurso até o cérebro. Desta maneira, medicamentos que neutralizem diretamente neurônios nociceptivos e terminais nervosos são utilizados. Um desses possíveis alvos é o receptor de potencial transiente vanilóide do tipo 1 (TRPV1), sensor de calor/ capsaicina, substância picante da pimenta, expresso por neurônios nociceptivos. A Resiniferatoxina (RTX)

consiste em um agonista de TRPV1 ultrapotente, encontrado naturalmente no látex da planta Euphorbia resinifera.

Um novo estudo, publicado neste mês pela revista científica *Science Translational Medicine*, demonstrou que a injeção de RTX, guiada por tomografia computadorizada (TC) exatamente nos gânglios da raiz dorsal (GRDs), é capaz de diminuir a transmissão nociceptiva em porcos.

Após quatro semanas de observação, foi verificado que os animais que receberam a RTX apresentaram diminuição da expressão de TRPV1 e consequentemente redução da nocicepção. A condição foi comprovada pela exposição a estímulos de calor com laser infravermelho. Além disso, não foram constatados efeitos colaterais, como prejuízos nas funções motoras.

Os pesquisadores ressaltam que o tratamento seletivo periférico da dor com precisão guiada por imagem poderá ser adaptada para bloquear uma variedade de condições clínicas, reduzindo os efeitos colaterais indesejados e potencialmente oferecendo uma melhoria significativa sobre as estratégias atuais para o controle da dor.

Flávia Viana Santa-Cecília

Referência:

Brown JD, Saeed M, Do L, Braz J, Basbaum AI, Iadarola MJ, Wilson DM, Dillon WP. CT-guided injection of TRPV1 agonist around root ganglia decreases pain transmission in swine. Sci Transl Med. 2015, 7(305):305ra145.

(Alerta submetido em 14/10/2015 e aceito em 03/11/2015)

10. Disponibilidade de receptor opioide no estriado está relacionada à percepção aguda e crônica da dor na artrite.

A adaptação opioide aumenta a resistência à dor crônica?

Sabe-se que a experiência da dor é modulada por opioides endógenos, porém é desconhecido como esse sistema se adapta em estados de dor crônica. Evidências experimentais em animais sugerem uma maior expressão de receptores opioides delta em situações de dor crônica, representando uma alteração da fisiologia dos receptores opioides buscando um atenuamento da dor como parte do controle homeostático. Porém, evidências destes mecanismos em humanos eram desconhecidas. Um estudo realizado por Cientistas da Universidade de Manchester procurou evidências para uma relação similar entre dor crônica e a disponibilidade de receptores opioides em humanos.

Na pesquisa, 17 pacientes com artrite e 9 controles saudáveis foram submetidos à tomografia por emissão de pósitrons (PET) utilizando diprenorfina radiomarcada, antagonista dos receptores opioides, com isso os pesquisadores buscavam estabelecer relações entre a

disponibilidade de receptores opioides e a percepção da dor aguda e crônica, com a finalidade de demonstrar a distribuição dos receptores opioides.

Consistente com a hipótese de supra-regulação, dentro do grupo artrite, maior disponibilidade de receptores opioides foi encontrado no estriado (incluindo o caudado) nos pacientes que relataram níveis mais elevados de dor crônica recente, como também em regiões de interesse, na via opioide descendente incluindo o córtex cingulado anterior, tálamo e substância cinzenta periaquedutal.

A significância funcional de mudanças no estriado foi clarificada com respeito ao limiar de dor aguda: dados entre pacientes e controles revelaram que a disponibilidade de receptores opioides no estriado estava relacionada à percepção de dor reduzida. Esses achados são consistentes com a visão de que a dor crônica pode regular ascendentemente a disponibilidade de receptores opioides para aliviar a dor.

Estes achados sugerem que maiores níveis de dor crônica levam a uma supra-regulação de receptores opioides em áreas moduladoras da dor buscando-se uma atenuação da dor como forma do controle homeostático. Além disso, indivíduos portadores de artrite comparados a indivíduos saudáveis possuíam uma menor disponibilidade de receptores opioides, processo resultante da ligação de opioides endógenos a estes receptores como forma de promover maior resiliência.

Embora o estudo demonstre a supra-regulação de receptores opioides em indivíduos com dor crônica como parte do controle homeostático e consequente aumento da resiliência, mais estudos são necessários para analisar os

benefícios e possibilidades terapêuticas que este mecanismo proporciona.

Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli

Leonardo Gomes Oliviera da Silva

Referências:

Brown CA, Matthews J, Fairclough M, McMahon A, Barnett E, Al-Kaysi A, El-Deredy W, Jones AK. Striatal opioid receptor availability is related to acute and chronic pain perception in arthritis: does opioid adaptation increase resilience to chronic pain? Pain. 2015; 156(11):2267-75.

(Alerta submetido em 09/11/2015 e aceito em 10/11/2015)

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP*
- Principal área de interesse: Mediadores periféricos da dor inflamatória e controle da dor inflamatória e neuropática
- E-mail: shferrei@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: Métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor
- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP/USP. Atualmente desenvolve pós-doutorado na Universidade de Ohio, em Columbus - EUA.
- Principal área de interesse: Neuropsicofarmacologia
- E-mail: sa_lisboa@hotmail.com

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: irschivo@hotmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: Programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas
- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em Neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutorando em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.
- E-mail: serguey@usp.br

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: alexlopes@usp.br

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

  - Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

  - Bióloga
  - Principal área de interesse: Dor neuropática, dor neuropática diabética
  - E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

  - Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFMS-RS, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Neurociências e Farmacologia
  - E-mail: cassiaufsm@gmail.com

- **David Wilson Ferreira**

  - Farmacêutico Generalista, doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor e inflamação
  - E-mail: davidferreira_2005@hotmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

- Adriele Alves Santos
- Aleff Gabriel Santos Santana
- Amanda de Araujo Fonseca
- Ana Carolina Alves M. de Moura
- Anne Pâmela Moreira
- Douglas Cardoso de Sousa
- Gleidson Tavares Lima - Desenvolvedor do livro em formato digital.
- Guilherme Guimarães da Silva
- Guilherme Henrique Alves de Lima
- José de Alsimir Gomes Júnior
- Isabel Carolina de Sousa Alves
- Isabel Rosa de Araujo
- Joseílson Silva Ribeiro
- Lusiane da Conceição Gomes Lima
- Marcos Vinicius Pereira Freire
- Marcus Alisson Araujo da Cunha Filho
- Maria Célia L. Rigonatto
- Mirelle Falcão Barreto
- Sammya Rodrigues dos Santos

- Sarah Lima Carneiro de Sousa
- Thatiane Sandielen Lima Soares

- **Flávia Viana Santa-Cecília**

- Farmacêutica Bioquímica, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor crônica
- E-mail: flascecilia@hotmail.com

- **Janetti Nogueira de Francischi**

- Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG
- Principal área de interesse: Farmacologia da Inflamação e da Dor
- E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

- Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Pós doutoranda da FCFRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

  - Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília
  - Principal área de interesse: Dor e analgesia
  - E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

  - Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor neuropática
  - E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

  - Farmacêutico da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus-AM e Docente de Farmacologia e Patologia da Faculdade Metropolitana de Manaus-AM
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

  - Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia
  - Principal área de interesse: Inflamação e Dor Inflamatória
  - E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Renato Leonardo de Freitas**

- Biólogo, Pós-doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Neurobiologia da Dor e das Emoções
- E-mail: defreitas.rl@gmail.com

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor
- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

O boletim mensal é enviado com a complacência da legislação sobre o Correio Eletrônico, Seção 301, Parágrafo (a) (2) (c) Decreto S 1618, Título Terceiro, aprovado pelo 105º Congresso Base das Normativas Internacionais sobre o SPAM. Não pode, portanto, ser considerado SPAM, pois se o usuário deseja ser excluído de nossa lista, basta devolver o e-mail solicitando sua exclusão;

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

http://docedieta.com/emagrecimento/hormonios-para-emagrecer/

http://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2012/11/19/mastigar-devagar-nao-so-ajuda-na-digestao-dos-alimentos-como-ate-emagrece.htm

http://www.neuropsicanalisefuncional.org/parando-com-o-habito-de-fumar

http://www.nyas.org/Publications/Ebriefings/Detail.aspx?cid=8fbe52e3-c4d3-4c44-bed5-1d5d2fcc81c3

http://vencerocancer.com.br/cancer/exames-2/tomografia-computadorizada-por-emissao-de-positrons-pet-tc/

Licensed under CC BY-SA 4.0

---

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo